

〈症例報告〉

妊娠を契機に血小板減少を来たし、子宮内胎児死亡に至った全身性エリテマトーデス及び抗リン脂質抗体症候群の一例

黒崎 奈美¹⁾, 西村 広健²⁾, 澤近 弘¹⁾, 赤木 貴彦¹⁾, 河原 恭子¹⁾,
辻 尚子¹⁾, 藤田 俊一¹⁾, 向井 知之¹⁾, 下屋 浩一郎³⁾, 守田 吉孝¹⁾

1) 川崎医科大学リウマチ・膠原病学,

2) 同 病理学,

3) 同 産婦人科学 1

抄録 抗リン脂質抗体症候群は、抗リン脂質抗体が産生されることで血栓症を主体とする病態を引き起こす自己免疫疾患である。動静脈血栓症に加え、習慣性流産、早産、妊娠高血圧症候群、胎児発育遅延、胎児機能不全などの妊娠合併症を高率に引き起こすとされている。また患者のうち約半数は全身性エリテマトーデスが併存していると言われている。我々は妊娠を契機に血小板減少を来たし、子宮内胎児死亡に至った全身性エリテマトーデス及び抗リン脂質抗体症候群の症例を経験した。

患者は20歳代女性、未経妊未経産。5年前に全身性エリテマトーデス及び抗リン脂質抗体症候群と診断された。プレドニゾロンとタクロリムス、アザチオプリンによる免疫抑制療法及び低用量アスピリン療法を開始され、数年間に渡りプレドニゾロン5mg/日＋タクロリムス3mg/日＋アザチオプリン50mg/日で病態は安定していた。妊娠を契機にプレドニゾロン10mg/日の単独治療に切り替えたが、徐々に血小板減少が進行してきたため入院し、プレドニゾロン30mg/日への増量及びタクロリムス3mg/日を再開した。また血栓予防治療として、低用量アスピリンに加えヘパリン療法を開始した。しかし妊娠16週5日で子宮内胎児死亡が判明したため、血栓予防治療を中止し児の娩出に至った。

抗リン脂質抗体症候群合併妊娠は、周産期管理に慎重を要する例も存在することを念頭に置き、特にハイリスク症例に対しては妊娠成立前から産婦人科と連携して治療にあたる必要がある。

doi:10.11482/KMJ-J201945101 (令和元年7月12日受理)

キーワード：抗リン脂質抗体症候群、全身性エリテマトーデス、子宮内胎児死亡、
低用量アスピリン、ヘパリン療法、自己免疫疾患

緒言

抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid syndrome, 以下 APS) は、1983年に Harris らによって報告された疾患概念である¹⁾。この最初

の報告は、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus, 以下 SLE) 患者に合併する動静脈血栓症が、血清中の抗リン脂質抗体 (antiphospholipid antibody, 以下 aPL) の存在

別刷請求先

黒崎 奈美

〒701-0192 倉敷市松島577

川崎医科大学リウマチ・膠原病学

電話：086 (462) 1111

ファックス：086 (462) 1199

Eメール：nami.k@med.kawasaki-m.ac.jp

と関連するというものだった。その後2006年に、動脈血栓症や妊娠合併症を引き起こす自己免疫性疾患として APS の国際分類基準案が提唱された²⁾。しかし実臨床においては必ずしもこの基準案を満たすとは限らない。例えば妊娠10週以前の流産歴が2回であったり、aPL の抗体価が40 GPL または MPL 以下である場合などはこの基準案を満たさないこともある。また検査基準に含まれていない抗 PT (prothrombin) 抗体や抗カルジオリピン抗体 IgM 型の陽性例も存在するため、診断基準は満たさないが APS が疑われる患者も少なくない。さらに APS 単独で発症した場合には原発性と分類されるが、約半数の患者は SLE に合併すると言われている。今回我々は初経妊で妊娠経過中に血小板減少を来した子宮内胎児死亡に至った SLE 及び APS の症例経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例は20歳代女性。主訴は特になし。APS + SLE に対し長年治療を続けており、妊娠成立直前までプレドニゾロン (prednisolone, 以下 PSL) 5 mg/日 + タクロリムス (tacrolimus, 以下 TAC) 3 mg/日 + アザチオプリン (azathioprine,

以下 AZP) 50 mg/日で治療を行っていた。また低用量アスピリン (low-dose aspirin, 以下 LDA) 100 mg/日の内服も行っていた。XX 年 O 月初旬に妊娠が判明したため、TAC と AZP を中止し PSL10 mg に増量し治療を継続した。しかし PSL 単独治療に変更した後から血小板が徐々に減少し始め、1 ヶ月後には血小板 $2.8 \times 10^4/\mu\text{L}$ まで低下したため精査加療目的に入院となった。既往歴として、14歳頃に下肢の浮腫と疼痛が出現し他院で深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis, 以下 DVT) を指摘されている。アレルギー歴、家族歴に特記すべき事項を認めなかった。喫煙歴及び飲酒歴はなかった。入院時現症は身長 147.5 cm、体重 47.6 kg、体温 36.8℃、血圧 118/82 mmHg、脈拍 84/分・整、SpO₂ 99%。眼瞼結膜に貧血はなく、眼球結膜に黄疸を認めなかった。顔面、口腔内及び皮膚に出血斑のような異常所見は認めず、表在リンパ節の腫大もなかった。胸部聴診上は呼吸音、心音ともに整で雑音は聴取しなかった。腹部はやや膨隆・軟、腸蠕動音正常で圧痛なし。関節の腫脹・圧痛を認めなかった。入院の時点で妊娠14週であり、胎児心拍は確認されていた。入院時の血液検査所見を表1に示す。Hb 11.0 g/dL の軽度貧血所見と、血小板 $2.8 \times 10^4/\mu\text{L}$ と

表1 入院時血液検査所見

血算		生化学		免疫学検査	
WBC	5,510 / μL	TP	7.0 g/dL	C3	87.9
-Neut	4,849 / μL	Alb	3.8 g/dL	C4	17.1
-Lym	441 / μL	Glb	3.2 g/dL	抗核抗体	96.3
RBC	$366 \times 10^4/\mu\text{L}$	T-Cho	184 mg/dL	抗 dsDNA 抗体	<10 IU/mL
Hb	11.0 g/dL	AST	31 U/L	抗 Sm 抗体	1.6 U/mL
Ht	32.50 %	ALT	32 U/L	抗 RNP 抗体	5.2 U/mL
Plt	$2.8 \times 10^4/\mu\text{L}$	LDH	212 U/L	抗 SS-A 抗体	438 U/mL
凝固系		CRN	0.35 mg/dL	抗 SS-B 抗体	<10 IU/mL
APTT	47.8 sec	BUN	10 mg/dL	抗 CL IgG 抗体	47 U/mL
PT-Sec	10.7 sec	T-Bil	0.3 mg/dL	抗 CL β 2GP I 抗体	98 U/mL
PT-活性	126.90 %	CRP	0.34 mg/dL	ループスアンチコアグラント	2.47
Fib	390 mg/dL	Na	136 mEq/L	MPO-ANCA	<1.0 U/mL
尿検査		K	3.9 mEq/L	PR3-ANCA	1.8 U/mL
pH	6	Cl	104 mEq/L	PAIgG	166 ng/ 10^6 cells
蛋白	(-)	Fe	42 $\mu\text{g/dL}$		
潜血	(-)	フェリチン	14 ng/mL		
尿沈渣異常所見なし		HbA1c	5.30 %		

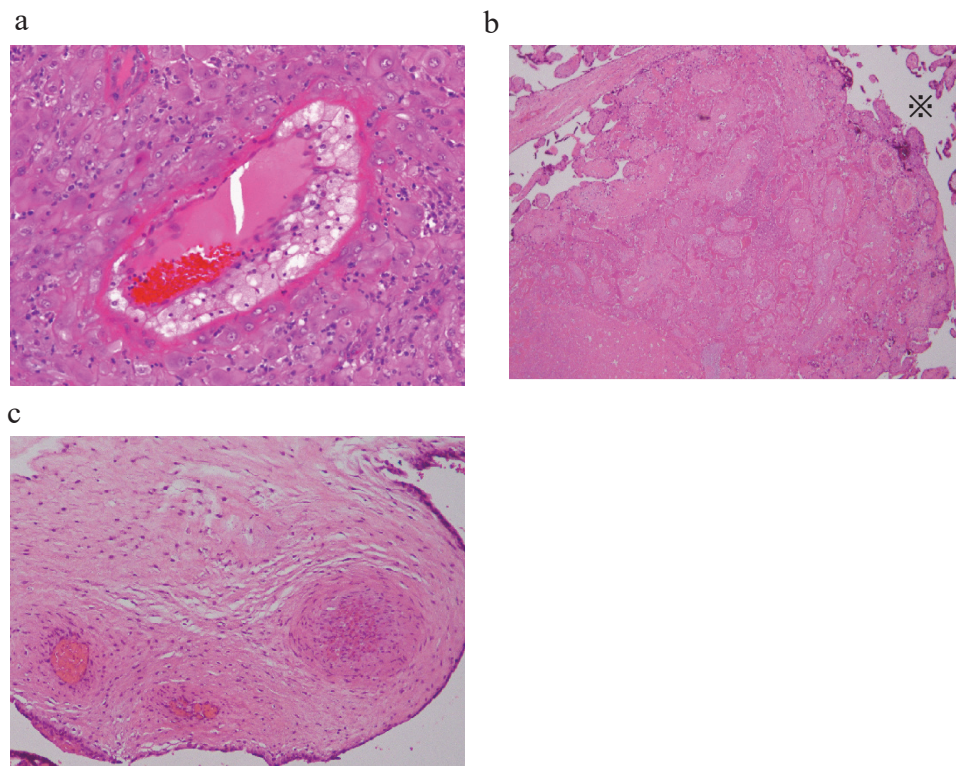


図1

- a 脱着膜内の血管壁において、フィブリノイド変性および内膜下におけるマクロファージの浸潤からなる acute atherosclerosis の像がみられる (H.E. × 40)
- b 絨毛間腔の虚脱およびトロフォブラストの壊死からなる病変で梗塞巣の像である
※絨毛間腔 (H.E. × 10)
- c 絨毛幹血管において血管内腔の狭窄・閉塞像が3カ所みられ、fetal thrombotic vasculopathy (FTV) の所見を呈していた (H.E. × 20)

低下を認めた。低補体血症は認めなかった。ループスアンチコアグラント (lupus anticoagulant, 以下 LAC), 抗カルジオリピン・ $\beta 2\text{GP I}$ 抗体, 抗カルジオリピン IgG 抗体, 抗 SS-A 抗体が陽性であった。抗 dsDNA 抗体, 抗 Sm 抗体, 抗 RNP 抗体はいずれも陰性であった。検尿異常なし, 甲状腺機能異常なし, 肝腎機能異常なし, 感染症検査は全て陰性。心電図検査は正常。下肢脈管超音波検査では両側下肢に血栓の指摘なし。以上の症状および検査結果から, SLE + APS の再燃を疑い, 入院後ただちに PSL30 mg/日への増量と TAC 3 mg/日の再開を行った。また APS 合併妊娠の治療としては, すでに内服中であった LDA に加え未分画ヘパリン (unfractionated heparin, 以下 UFH) 5,000単位

12時間ごとの投与 (10,000単位/日) が産婦人科より開始された。UFH 投与量は, APTT ベースラインの1.5倍を目標に調整が行われ, 最終的に7,500単位12時間ごとの投与 (15,000単位/日) まで増量された。内服薬増量後, 一時的に血小板は回復したが再度低下を認め, その際測定した PAIgG 166 ng/ 10^7 cells と高値であることが判明したため, 特発性血小板減少性紫斑病の要素を伴った SLE の病勢を考え治療を継続した。入院中は, 胎児心拍のモニタリングも行っていたが, 入院から18日後の妊娠16週5日の時点で胎児心拍消失が確認されたため子宮内胎児死亡と診断した。胎児の分娩処置のため, 免疫グロブリン静注療法と血小板輸血20単位を施行後, 胎児及び胎盤などの付属物の娩出を行っ

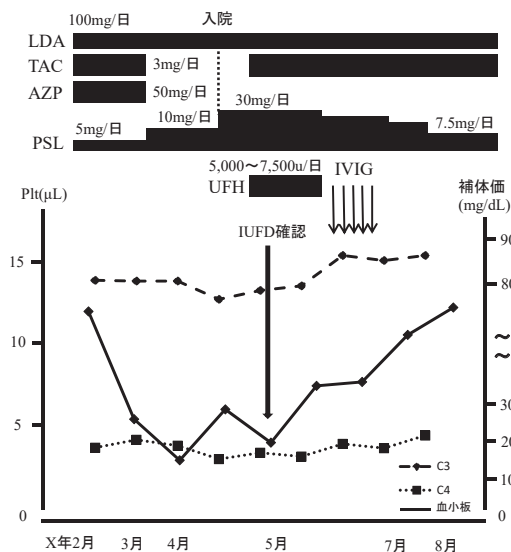


図2 LDA; 低用量アスピリン, TAC; タクロリムス, AZP; アザチオプリン, PSL; プレドニゾロン, UFH; 未分画ヘパリン, IVIG; 免疫グロブリン静注療法, IUFD; 子宮内胎児死亡

経過: X年4月の妊娠を機にAZPとTACを中止し, PSL単独治療に切り替えた。しかしその後急激に血小板減少を認めたためAPS + SLEの再燃と考え、入院のうえでPSL増量とTAC再開を行った。抗凝固療法としては、以前から内服していたLDAに加えUFHの併用療法を開始した。しかし入院18日目にIUFDが判明したため、IVIG投与及び血小板輸血後に胎児の娩出を行った。

た。娩出された胎盤の病理所見では、脱落膜内の血管壁において、フィブリノイド変性および内膜下におけるマクロファージの浸潤からなるacute atherosclerosisの像がみられた(図1a)。胎盤実質については、梗塞巣が認められた(図1b)。また絨毛幹血管において血管内腔の狭窄・閉塞像がみられ、fetal thrombotic vasculopathy(以下FTV)の所見を呈していた(図1c)。退院後は外来でPSLを漸減していき、現在はPSL 5 mg/日 + TAC 3 mg/日とLDA 100 mg/日の内服治療を継続している。治療経過を図2に示す。

考 察

APSの病態の基本は血栓傾向である。APSでみられる血栓症の特徴は、静脈のみならず動脈にも起こす点にある。動脈血栓症の場合は、脳梗塞や一過性脳虚血発作などの脳血管障害が

圧倒的に多く(90%以上)、虚血性心疾患などはむしろ比較的少ないと言われている³⁾。静脈血栓症の場合は深部静脈血栓症やそれに続発する肺塞栓症がある。妊娠合併症の場合は習慣流産が最も多く、ほかに子宮内胎児発育不全や妊娠高血圧症も知られている。習慣流産の頻度は1%とされているが⁴⁾、そのうちの約10~15%にAPSが存在するとされている^{5, 6)}。通常の流産が胎盤形成以前の妊娠初期に多いことに対して、APSの流産は妊娠中期から後期によく起こることが特徴である³⁾。本症例は初回の妊娠であり、過去に流産歴はなかった。また他院でDVTを指摘されたというエピソードはあるものの、当科でフォローを開始してから毎年施行している下肢静脈超音波検査では一度もその指摘はなかった。

胎盤病理所見では、梗塞巣の多発およびacute atherosclerosisに相当する像が見られた。通常これらの所見は、APSに限らず妊娠高血圧症候群などでも認められるため本症例に特異的な所見とは言えないが、APSにみられる胎盤病理像と解釈しても矛盾はない。なお、3 cm以下の単発の梗塞については正常妊娠でも25%にみられる⁷⁾とされているため、梗塞巣の存在だけでは病的意義があるとは言えない。またFTVは、通常児側に認められる血管病変のことを指す。FTV自体も残念ながらAPSに限らず死産例ではよく認められる所見であり、なおかつ胎児死亡後に児が子宮内に留まる時間が長くなればなるほどその所見は顕著になっていく^{8, 9)}。そのため今回みられたFTVが、母体のみならず胎児にもAPSの素因があったという証拠にはならない。今回、死産児の病理解剖は行っていないため児側の素因については不明だが、家族性APSの報告もわずかだが存在するため今後さらなる症例の積み重ねが重要になると考える。

APS合併妊娠の管理治療指針

現時点で確立された産科的APSのリスクの評価方法はないとされている¹⁰⁾。しかし分類基

準に含まれている血栓症や妊娠合併症の既往歴, aPL 陽性, また SLE の合併, APTT 延長などを勘案し, 周産期管理をどのように行っていくかを総合的に判断する必要がある。

まず血栓症の既往については, 周産期リスク要因になると考えられている¹¹⁾。特に APS 患者では静脈血栓症と肺塞栓症の頻度が著明に増加することに注意が必要である。なぜなら, 合併症を伴わない妊婦でも非妊娠時と比べると静脈血栓症と肺塞栓症のリスクは 4~5 倍に増加すると言われているためである¹²⁻¹⁵⁾。次に aPL 抗体価及び補体価について述べる。まず抗体価は, LAC 陽性や aPL 複数陽性や高力価陽性の場合, 早産や低出生体重などの妊娠予後不良と関連すると報告されており周産期リスク要因と判断される^{10, 16, 17)}。補体価については, CH50 が 38 U/mL 未満の場合は分娩週数が早くなる傾向を認めた。また APS 患者における補体活性化を, 36 名の原発性 APS 患者群と 42 名の SLE 以外の自己免疫性疾患患者群で比較したところ, APS 患者群では病態像にかかわらず対照群と比較して高率に低補体血症を認めた¹⁸⁾。低補体価が APS 合併妊娠での母体・胎児合併症と関連するとしている報告もあり, APS 合併妊娠経過中の低補体価は注意を要する所見である¹⁹⁾。次に妊娠歴については, 死産歴や妊娠高血圧症候群の既往歴には注意を要する。APTT 延長に関しては, 十分なコンセンサスが得られていないため今後さらなる検討が必要となる。

以上これまでの文献報告と「抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の治療及び予後に関する研究」研究班での症例の解析結果も踏まえて, 1) 血栓症の既往, 2) aPL 複数陽性, 3) aPL 高力価陽性, 4) 低補体血症, 5) LAC 陽性, 6) 死産の既往, 7) 妊娠高血圧症候群の既往, 8) APTT 延長の 8 項目に注意を払うことは臨床上有用であると考えられる¹⁰⁾。

またすべての妊婦に対して葉酸をサプリメントとして積極的に摂取することが推奨されているが, APS 患者ではさらに重要と考えられる。

その理由としては, 葉酸欠乏が胎児の神経管閉鎖不全のリスクとなるのみならず, 葉酸自体に血栓予防という重要な効果があるためである。葉酸が欠乏すると血中ホモシステインが増加し, それに伴って血管内皮障害が起こりやすくなる^{20, 21)}。そのため APS 患者では特に妊娠成立前からの葉酸摂取を行うべきである。

APS 合併妊娠の治療薬について

現在の APS 合併妊娠に対するスタンダードな治療法は, 妊娠初期からの LDA + UFH による併用療法である。以前の APS の不育症に対する治療法は, ステロイドによる免疫抑制療法であった。ヘパリン療法に相当する PSL 量は 40 mg/日であり, 妊娠成功率は 75% と報告されている。しかしながら PSL には多くの合併症が存在し, 時として周産期管理が複雑になるため, 最近ではほとんど使用されなくなった²²⁾。

アスピリン療法は, 高用量を使用するとかえってアスピリンの抗血栓作用が減弱するアスピリンジレンマが起こるため, 81~100 mg/日程度の低用量を使用する。妊娠が成立した全ての SLE 患者に, 妊娠中毒症予防に LDA を使用することを推奨した文献もある²³⁾。また LDA 療法によるいかなる弊害も認められなかったとされている²⁴⁾。投与終了時期については, 国内では添付文書上は動脈管開存症のリスクがあるとして, 出産予定日 12 週以内の妊婦への投与は禁忌としている。これを踏まえ実臨床では, LDA 投与終了時期の目安を妊娠 28~36 週とし, それまでに産婦人科より中止の指示が出されることが多い。しかし海外では, LDA を妊娠末期まで使用したことで胎児動脈管に対して重篤な影響が出たという報告は現在までなく, 周産期のトラブルを避けるためにも最近では分娩日まで使用される傾向にある²²⁾。

次にヘパリン療法は, UFH 5,000 単位を 12 時間ごと (10,000 単位/日) に皮下注射で投与する。すべてのヘパリンに胎盤通過性がないため, 胎児への奇形の問題もない。また胎盤早期剥離や

妊娠高血圧症候群などの胎盤血管障害を予防する効果があったとの報告もある²⁵⁾。LDAとヘパリンの併用療法により生児獲得率は70～88%となるといった報告や、LDA単独群と比較して併用群の方が流産率を54%低下させたという報告もある²⁶⁾。しかしLDAは全てのAPSの妊婦に投与することが推奨されている一方で、ヘパリンは妊娠中期～後期に起こるトラブルに対して投与群と非投与群の間で有意な差は得られなかったとしている報告もある²⁷⁻²⁹⁾。従って、APSの分類基準を満たさずaPLのみ陽性といった患者にまでLDAとヘパリンの併用療法を行うことは過剰治療になりかねないため慎重べきである。なお、妊娠中及び産褥期の抗凝固療法の標準的薬剤は長年にわたりUFHであったが、海外では最近では低分子量ヘパリン (Low molecular weight heparin, 以下LMWH) が使用される傾向にある。その理由としては、①抗Xa: トロンビン比が2～5:1で出血リスクが低くAPTTが延長しない、②半減期が2～4時間であるため血中濃度が安定しやすくモニタリングの必要がない、投与回数が少なくてすむ、③ヘパリン起因性血小板減少症やヘパリンによる骨粗鬆症のリスクが低いなどがある。しかし一方で、硫酸プロタミンでの中和は60%程度しか拮抗されず、UFHに比較して半減期が長く血中濃度が下がりにくいいため緊急時には不安が残るというデメリットもある。LMWHは現在のところ日本国内においては保険適応外であるため、使用不可となっている。

なおワーファリンについては、妊婦に対しては使用禁忌とされている。妊娠6週～9週にワーファリンに曝露された胎児の5%に奇形(胚障害)が発生すると言われている。さらに妊娠中期～後期に使用すると、胎児に頭蓋内出血や裂脳症が起こり流産につながる。妊娠前からワーファリン療法を行っている場合には、原則的には妊娠6週以前にヘパリンに切り替えるべきとされている¹⁵⁾。

SLEに対し使用される免疫抑制薬については、TAC、AZPおよびCyA(シクロスポリン)

の3剤は『妊婦または妊娠している可能性のある女性への投与禁忌』とされていたが、2018年に厚生労働省より『治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する』に規制が緩和され、投薬が望ましい患者に対しては継続してもよい方針となった³⁰⁾。

結 語

APS合併妊娠は、適切な治療を行えばAPS患者の70%以上が生児を獲得できるといわれている³¹⁾。しかしそのためには、妊娠成立前から入念な準備を行う必要がある。患者を診察する膠原病科医は、1) リスク因子8項目の検索、2) 合併妊娠に対する患者教育、3) 産婦人科への事前紹介、4) 妊娠成立後の治療方針のシュミレーションを十分に行う必要がある。特にLDA+UFHによる併用療法が必要とされる患者に対しては、ヘパリン療法を円滑に開始するために妊娠成立前からヘパリン療法についてのカウンセリングが必要となる。

引用文献

- 1) Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth-Young CG, Loizou S, Hughes GR: Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2: 1211-1214, 1983
- 2) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, *et al.*: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 4: 295-306, 2006
- 3) 堀田哲也: 抗リン脂質抗体症候群の臨床と基礎的研究の進歩. *日本臨床免疫学会会誌* 35: 481-494, 2012
- 4) Stirrat GM: Recurrent miscarriage. *Lancet* 336: 673-675, 1990
- 5) Rai RS, Regan L, Clifford K, Pickering W, Dave M, Mackie I, McNally T, Cohen H: Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod* 10: 2001-2005, 1995
- 6) Yetman DL, Kutteh WH: Antiphospholipid antibody

- panels and recurrent pregnancy loss: prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies. *Fertil Steril* 66: 540-546, 1996
- 7) 藤林真理子, 相羽元彦: 【周産期の病理】胎盤病理から臨床へ 母体の疾患と胎盤病理. 病理と臨床 25: 17-22, 2007
 - 8) Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN: Pathology of the Human Placenta. Germany, Springer. 2012, 428-433
 - 9) Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN: Pathology of the Human Placenta. Germany, Springer. 2012, 630-634
 - 10) 「抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の治療及び予後に関する研究」研究班: 抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の診療ガイドライン. 東京, 南山堂. 2016, 20-23
 - 11) Ruffatti A, Salvan E, Del Ross T, *et al.*: Treatment strategies and pregnancy outcomes in antiphospholipid syndrome patients with thrombosis and triple antiphospholipid positivity. A European multicentre retrospective study. *Thromb Haemost* 112: 727-735, 2014
 - 12) Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, Byrne JD, Hethumumi R, Montoro M: Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 94: 730-734, 1999
 - 13) James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER: Venous thromboembolism during pregnancy and the post-partum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 194: 1311-1315, 2006
 - 14) Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd: Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 143: 697-706, 2005
 - 15) 下屋浩一郎, 宋美玄, 張良実, 富松拓治, 中井祐一郎: 【血栓・止血の異常と妊娠】抗リン脂質抗体症候群と妊娠. 産科と婦人科 80: 61-66, 2013
 - 16) Simchen MJ, Dulitzki M, Rofe G, Shani H, Langevitz P, Schiff E, Pauzner R: High positive antibody titers and adverse pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 90: 1428-1433, 2011
 - 17) Yamada H, Kato EH, Morikawa M, Shimada S, Ebina Y, Sakuragi N, Suzuki S, Minakami H: Anticardiolipin beta2-glycoprotein I antibody: is a high titer related to unfavorable pregnancy outcome? *Semin Thromb Hemost* 29: 639-643, 2003
 - 18) Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, Amengual O, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T: Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 68: 1030-1035, 2009
 - 19) De Carolis S, Botta A, Santucci S, Garofalo S, Martino C, Perrelli A, Salvi S, Ferrazzani S, Caforio L, Scambia G: Predictors of pregnancy outcome in antiphospholipid syndrome: a review. *Clin Rev Allergy Immunol* 38: 116-124, 2010
 - 20) 金山尚裕: 子宮胎盤循環不全からとらえた妊娠高血圧症候群. 日本産科婦人科学会香川地方部会雑誌 9: 1-7, 2007
 - 21) 橋本隆男, 篠原佳彦, 長谷川弘: ホモシステイン代謝. 薬学雑誌 127: 1579-1592, 2007
 - 22) 杉俊隆: 不育症抗リン脂質抗体症候群. 日本産科婦人科学会雑誌 62: 150-154, 2010
 - 23) Schramm AM, Clowse ME: Aspirin for prevention of preeclampsia in lupus pregnancy. *Autoimmune Dis* (Epub: 2014.3.20) 2014; 2014: 920467. doi: 10.1155/2014/920467
 - 24) Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee H, Khan KS: Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstet Gynecol* 101: 1319-1332, 2003
 - 25) Rey E, Garneau P, David M, *et al.*: Dalteparin for the prevention of recurrence of placental mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost* 7: 58-64, 2009
 - 26) Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J: Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD002859, 2005
 - 27) Abheiden CN, Blomjous BS, Kroese SJ, Bultink IE, Fritsch-Stork RD, Lely AT, de Boer MA, de Vries JI: Low-molecular-weight heparin and aspirin use in relation to pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: A cohort study. *Hypertension in Pregnancy* 36: 8-15, 2017
 - 28) Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, *et al.*: Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia(TIPPS): a multinational open-label randomised trial. *Lancet* 384: 1673-1683,

- 2014
- 29) van Hoorn ME, Hague WM, van Pampus MG, Bezemer D, de Vries JI, FRUIT Investigators: Low-molecular-weight heparin and aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with antiphospholipid antibodies: the FRUIT-RCT. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 197: 168-173, 2016
- 30) <https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000342778.pdf> (2019.6.10)
- 31) Bramham K, Hunt BJ, Germain S, Calatayud I, Khamashta M, Bewley S, Nelson-Piercy C: Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus* 19: 58-64, 2010

〈Case Report〉

A case of intrauterine fetal death after thrombocytopenia in a patient with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome

Nami KUROSAKI¹⁾, Hirotake NISHIMURA²⁾, Hiroshi SAWACHIKA¹⁾,
Takahiko AKAGI¹⁾, Kyoko KAWAHARA¹⁾, Shoko TSUJI¹⁾, Shunichi FUJITA¹⁾,
Tomoyuki MUKAI¹⁾, Kouichirou SHIMOYA³⁾, Yoshitaka MORITA¹⁾

1) Department of Rheumatology,

2) Department of Pathology,

3) Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical School

ABSTRACT Antiphospholipid syndrome is an autoimmune disease characterized by episodes of recurrent thrombosis. This syndrome is associated with not only recurrent arteriovenous thrombosis but also recurrent pregnancy loss, premature birth, pregnancy-induced hypertension, and fetal growth restriction. It has been reported that systemic lupus erythematosus coexists with antiphospholipid syndrome in as many as about 50% of patients. We report a case of intrauterine fetal death (IUFD) following thrombocytopenia in a patient with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. A woman in her 20s had difficulty conceiving and had been diagnosed as having systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome 5 years earlier. She was started on immunosuppressive therapy with prednisolone 5 mg/day, tacrolimus 3 mg/day, and azathioprine 50 mg/day, with low-dose aspirin therapy. Her disease was stable for several years. Thrombopenia gradually developed after treatment was changed to prednisolone 10 mg/day during pregnancy. She was admitted to hospital and treatment was started with prednisolone 30 mg/day, tacrolimus 3 mg/day, and heparin therapy in addition to low-dose aspirin therapy. However, IUFD was detected at a gestational age of 16 weeks 5 days, so we discontinued thromboprophylaxis treatment and administered a therapeutic abortion. In patients with antiphospholipid syndrome who need meticulous perinatal management, it is important to consult with the obstetrics and gynecology specialists before proceeding with a potentially high-risk pregnancy. (Accepted on July 12, 2019)

Key words : Antiphospholipid syndrome, Systemic lupus erythematosus, Intrauterine fetal death, Low-dose aspirin, Heparin therapy, Autoimmune disease

Corresponding author

Nami Kurosaki

Department of Rheumatology, Kawasaki Medical
School, 577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111

Fax : 81 86 462 1199

E-mail : nami.k@med.kawasaki-m.ac.jp